

耦合生物细胞体系中噪声诱导钙信号的传递和增强*

李红英, 侯中怀, 辛厚文**

(中国科学技术大学化学物理系, 合肥 230026)

摘要: 研究了耦合细胞体系中钙振荡的动力学行为,发现体系的一端受到噪声扰动时,能够产生噪声诱导的钙振荡信号,这种信号在沿着耦合体系有效传递的同时,信号本身也能显著增强,并且在体系的另一端能够得到一个规则的信号.分别讨论了耦合强度、噪声强度和耦合方式对信号传递的影响,发现存在合适的耦合强度和噪声强度更有利于钙信号的传递和增强,与以往不同的是,还分别从信号和噪声背景两方面给出了定性的解释;同时发现单向耦合比双向耦合更有利于信号的传递和增强.

关键词: 细胞体系; 耦合; 噪声; 信号传递

中图分类号: O664 **文献标识码:** A

Noise Induced Signal Propagation and Enhancement in Coupled Biological Cell System*

Li Hongying, Hou Zhonghuai, Xin Houwen**

(Department of Chemical Physics, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Dynamics of calcium oscillation in a coupled cell system is discussed. It shows that when one end of the cell chain is perturbed by noise, the signal induced by noise can propagate along a linearly coupled cell chain with considerable enhancement, a rather ordered internal signal can be obtained on the other end, and the signal itself can also be enhanced. The effects of coupling constant, noise intensity and coupling means on the propagation of the signal are investigated. It is found that there exist an optimal coupling constant and noise intensity in favor of the signal propagation. What's more, a qualitative explanation via the signal and the noise background is given. And the one-way coupling is better for the signal propagation and enhancement than for the two-way coupling. The results may have important applications in living cell systems, where information is transmitted along a cell chain.

Keywords Cell system, Coupling, Noise, Signal propagation

1 引言

随着随机共振理论的发展,人们越来越注意到,噪声在非线形体系中起着非常重要的作用,例如,噪声诱导的相变^[1,2],噪声增强的相锁定^[3-5]等.内信号随机共振 (ISSR)^[6-15]便是噪声起重要作用的例子,内信号随机共振是指:在不存在外部周期信号的

情况下,噪声能够诱导出振荡,并且存在一个合适的噪声强度,使得非线性体系呈现出类似随机共振的行为.这类现象在一些体系中已经做了相应的报道,如表面催化的化学反应体系^[16,17],神经模型体系^[18,19]等. ISSR 表明,环境的涨落可以引起内在的有序,这在生命体系中表现为生命的节奏或者是包含着某种特殊的信息.因此,ISSR 对于生命体系具

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (20173052, 20203017).

** Corresponding author, Email: nclxin@mail.ustc.edu.cn Received 1 April 2004.

有重要的意义. 近年来, 耦合体系中噪声增强的信号传递 (NESP) 一直是人们研究的热点^[20-23], 但是这种效应都是非线性体系、外部周期信号、噪声和耦合协同作用的结果. 我们知道, 生命体系周围各种各样的噪声和环境的涨落是不可避免的, 但是来自外界的真实刺激并不一定是周期信号, 因此, 对于多细胞耦合体系, 一个重要的问题就是在不存在外部周期信号的情况下, 噪声是否能够诱导出振荡信号, 以及这种信号是如何沿体系传递的. 人们早就知道 Ca^{2+} 是生物细胞溶液中重要的第二信使物质之一^[24,25]. 胞内 Ca^{2+} 的运动方式主要表现为 Ca^{2+} 浓度的振荡, 它在细胞间及细胞内的信息传递中起着重要作用, 而这些信息传递过程又与许多生理过程密切相关. 例如, 细胞溶质中的 Ca^{2+} 浓度的改变与激发可以调节细胞的许多功能^[24], 如细胞增殖、分泌、代谢、基因表达等. 本工作通过研究耦合细胞体系 Ca^{2+} 的 ICC 模型的动力学行为, 说明了当耦合细胞体系的一端受到噪声扰动时, 噪声能够诱导出钙振荡信号, 这种信号在沿着细胞体系有效传递的同时, 信号本身也能显著增强, 并且在体系的另一端能够得到一个规则的信号; 同时揭示了耦合强度、噪声强度和耦合方式对胞间信号传递的影响.

2 模型

本工作采用的动力学模型是由 Meyer 和 Stryer 在 1991 年提出的 ICC 模型^[26], 用来描述耦合细胞体系细胞溶液中 Ca^{2+} 的动力学行为. 单个细胞的动力学方程表示如下^[27]:

$$\begin{aligned} dx/dt &= f_x = vJ_{channel} - J_{pump} \\ dy/dt &= f_y = J_{pump} - vJ_{channel} \\ du/dt &= f_u = k_{PLC} - Du \\ dv/dt &= f_v = F_v(1 - v) - E_v x^4 v \end{aligned}$$

在这里 x 、 y 、 u 分别为三个主要物种的浓度: 细胞溶液中的 Ca^{2+} (Ca_i)、细胞内储存的 Ca^{2+} (Ca_s) 和 IP_3 ; v 为打开通道的分数, 经由通道细胞内储存的 Ca^{2+} 被释放到细胞液中. $J_{channel}$ 与内部储存的钙的释放有关, J_{pump} 对应于钙的内部存储, 相应表达式为:

$$J_{channel} = \left[\frac{Au^4}{(u + K_1)^4} + L \right] y, \quad J_{pump} = \frac{Bx^2}{x^2 + K_2^2}$$

其中, K_1 和 K_2 分别为决定这两种流的浓度依赖性的常数. k_{PLC} 为 IP_3 的产生速率:

$$k_{PLC} = C \left[1 - \frac{K_3}{(x + K_3)(1 + R)} \right]$$

K_3 为对钙敏感的物种 PLC 的离解常数; R 为活性细胞表面受体的分数. ICC 模型认为, 细胞内的 Ca^{2+} 与外界环境之间没有物质交换, 因此细胞中 Ca^{2+} 的总浓度是恒定的, 即: $[Ca^{2+}]_{tot} = x + y =$ 常数, 这就使得模型中独立的动力学变量减少为三个. 我们取 R 为控制参数, 单个细胞随 R 变化的动力学行为及其他相关参数见文献^[27]. 其中有两个 Hopf 分叉点分别在 $R = 0.02570$ 和 $R = 0.58068$ 、一个极限环的转折点 $R = 0.58337$.

对于耦合细胞体系, ICC 模型认为各个细胞之间通过间隙连接以类似扩散的形式进行钙的传递. 本工作主要研究了线性单向耦合的情况.

多细胞单向耦合时的演化方程可写为:

$$\begin{aligned} dx_i/dt &= f_{x_i} + k_d(x_{i-1} - x_i) \\ du_i/dt &= f_{u_i} + k_d(u_{i-1} - u_i) \\ dv_i/dt &= f_{v_i} \end{aligned}$$

其中 k_d 为耦合常数, $i = 1, 2, \dots, N$, N 为耦合细胞的数目. 取零流边界条件, 即:

$$x_0 = x_1, u_0 = u_1, x_N = x_{N+1}, u_N = u_{N+1}$$

3 模拟与结果

为了更好地研究多细胞耦合的情况, 我们首先对单个细胞的情况做如下讨论, 对于单个细胞, 我们取控制参数 R 稍大于极限环的转折点, $R^0 = 0.585$, 以保证体系在没有噪声扰动时处于稳定不振荡的状态, 然后用高斯白噪声扰动, 即:

$$R = R^0 [1 + D\xi(t)]$$

D 为噪声强度; $\xi(t)$ 为高斯白噪声, 满足关系:

$$\langle \xi(t) \rangle = 0, \quad \langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t - t')$$

取时间步长 $dt = 0.002$ s, 通过模拟, 我们可以观察到噪声诱导的钙振荡现象. 为了描述这种噪声诱导振荡的相对强度, 我们定义一个有效信噪比 (SNR)^[28]:

$$\beta = S / (\Delta\omega - \omega_p)$$

这里, ω_p 为功率谱图中最高峰的功率; $\Delta\omega$ 为 ω_p 与 ω_1 之间的频宽, $\omega_1 > \omega_p$, 且 $P(\omega_1) = P(\omega_p)/e$, P 为给定频率的功率谱密度 PSD; $S = P(\omega_p)/P(\omega_2)$, $P(\omega_2)$ 为 $P(0)$ 与 $P(\omega_p)$ 之间的最小 PSD; 另外, 我们定义 $P(\omega_p)$ 为信号强度, $P(\omega_2)$ 为噪声背景强度, 见图 1a. 模拟结果表明, 随着噪声强度的增加, 以 SNR 来表征的 NIO 的强度在 $D = 0.12$ 处达到极大值 (图 1b), 这说明了 ISSR 的发生.

对于多细胞耦合体系, 我们假设仅使体系的一

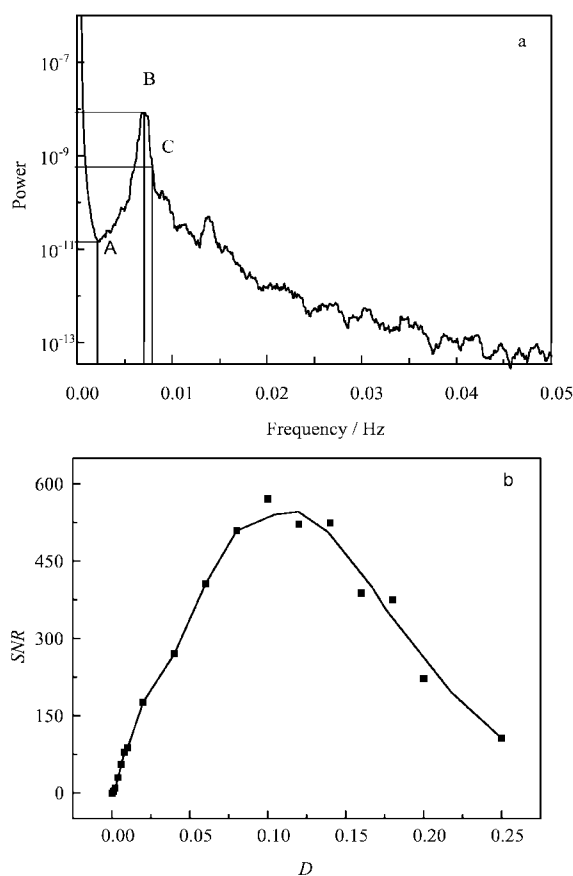


图1 a. 单个细胞, 噪声诱导的钙振荡的功率谱图
 $dt = 0.002$ s, $D = 0.12$.

b. 有效信噪比 SNR 随噪声强度的变化

Fig. 1 a. The power spectrum of the noise induced calcium oscillation in one cell ($D = 0.12$, $dt = 0.002$ s)

b. The effective SNR as a function of D

Solid line is drawn to guide the eye

端受到噪声的扰动, 即 $R = R^0 [1 + D\xi(t)]$, $R_i = R^0$ ($i = 2, 3, \dots, N$). 取 $N = 20$, $k_d = 0.25$, $D = 0.12$ (即第一个细胞发生 ISSR 的条件), 以 SNR 来表征钙振荡信号的传递. 从图 2a 可以看到, 噪声可以诱导出钙振荡, 并且第 1 个点的小幅、不规则振荡到第 20 个点变为了大幅的规则振荡; 反映在 SNR 值上, 第 20 个点的 SNR 值比第 1 个点大了几个数量级 (图 2b). 这可以从信号和噪声背景两方面做定性的解释, 从图 2b 可以看到, 钙振荡的有效传递主要是由于信号的增强和噪声背景的压低. 这说明体系的一端受到噪声扰动时, 噪声诱导出的钙振荡在沿着耦合细胞链有效地传递的同时, 体系的另一端能够得到一个规则的信号, 同时信号本身也能得到显著地增强.

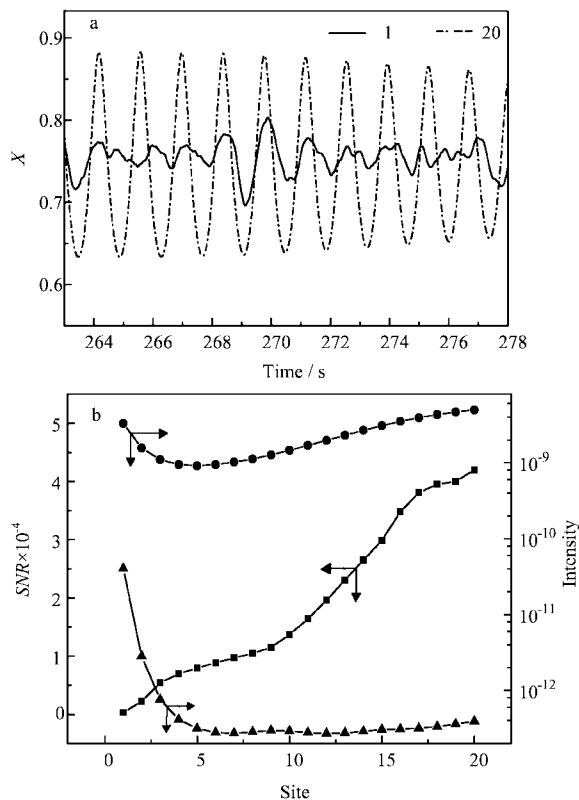


图2 a. 第 1 和第 20 个点振荡的时间序列图

b. SNR (■)、信号强度 (●) 和噪声背景强度 (▲) 随耦合体系中各个细胞的变化

Fig. 2 a. The time series of the first and the twentieth cell

b. The effective SNR (■), the signal intensity (●) and the noise background intensity (▲) as a function of site in the coupled cell system

$N = 20$, $k_d = 0.25$, $D = 0.12$.

对于耦合的生物细胞体系, 耦合强度、噪声强度以及耦合方式都可能会对信号的传递或增强行为产生影响, 我们分别从这三方面做如下讨论.

3.1 耦合强度的影响

实际体系中, 耦合常数是一个非常重要的参数. 取 $D = 0.12$, 仍然以有效信噪比 SNR 来表征信号的传递, 模拟结果表明: 耦合太弱, SNR 值较小, 从而影响信号传播的强度; 而耦合太强, 会使得后面细胞的 SNR 值迅速降低, 以致影响信号的传播距离. 因此, 存在一个最佳的耦合常数 ($k_d = 0.26$), 最有利于信号的传递与增强 (图 3a). 我们可以从信号和噪声背景两方面做定性的解释, 见图 3 b、c. 可以看到随着耦合强度的增加, 信号和噪声背景总体上都是升高的, 但耦合强度增大到一定值时, 噪声背景会有大幅度的升高, 因此, 存在一个适中的耦合常数, 使得

在信号增强的同时,噪声背景又不至于大幅度升高,从而更有利于信号的传递和增强.

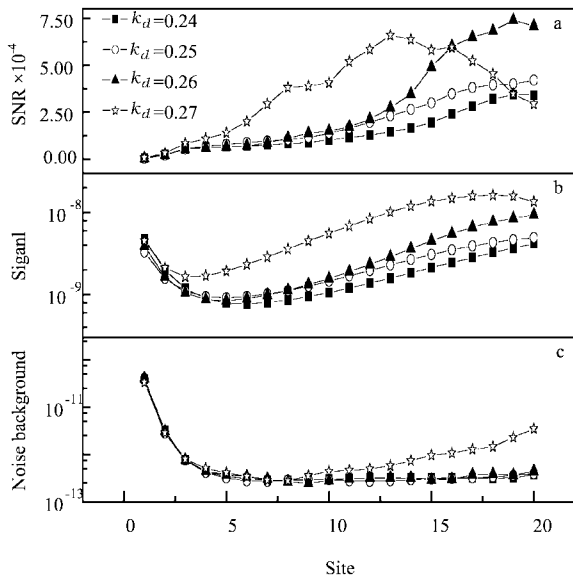


图3 不同耦合强度下 SNR (a)、信号强度(b)和噪声背景强度(c)随耦合体系中各个细胞的变化

Fig.3 The effective SNR (a), the signal intensity (b) and the noise background intensity (c) as a function of site in the coupled cell system with different coupling constants $N = 20, D = 0.12$.

3.2 噪声强度的影响

正是由于噪声的存在,才使得体系产生噪声诱导的钙振荡信号. 我们知道生物体系周围各种各样的噪声和环境的涨落是不可避免的,因此噪声对于耦合生物体系中信号的传递和增强同样具有不可忽视的积极作用. 取 $k_d = 0.25$, 我们发现,在单向耦合下噪声强度的改变虽然不会极大地影响噪声背景的变化,但噪声强度太小或太大都会使得信号强度较弱(图4 b、c). 因此,同样存在一个合适的噪声强度,使得噪声诱导的信号通过耦合细胞链传的较远且强度最大(图4a).

3.3 耦合方式的影响

以上都是对单向耦合下信号传递和增强行为的讨论. 由于双向耦合的耦合机制与单向耦合不同,对于噪声诱导的信号的传递和增强行为也会有所不同. 多细胞线性双向耦合时的演化方程可写为:

$$dx_i/dt = f_{x_i} + k_d(x_{i+i} + x_{i-1} - 2x_i)$$

$$du_i/dt = f_{u_i} + k_d(u_{i+i} + u_{i-1} - 2u_i)$$

各参数意义与边界条件同上. 对于双向耦合的情况,我们发现仍然会有最佳耦合强度和噪声强度的存

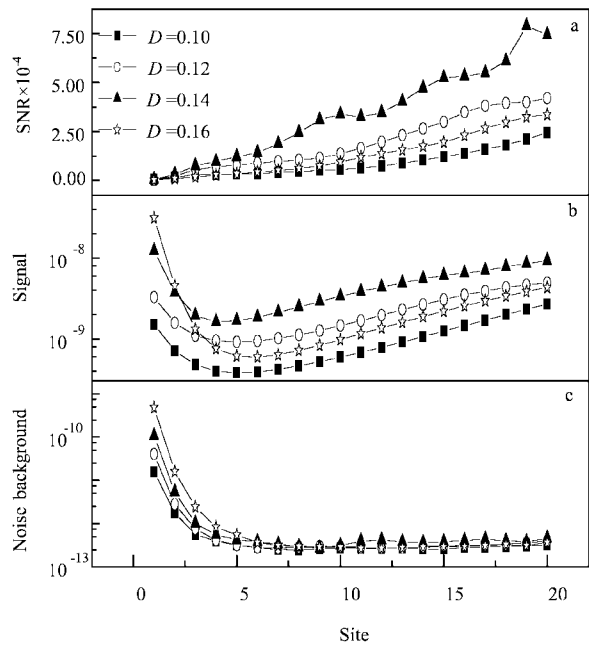


图4 不同噪声强度下 SNR (a)、信号强度(b)和噪声背景强度(c)随耦合体系中各个细胞的变化

Fig.4 The effective SNR (a), the signal intensity (b) and the noise background intensity (c) as a function of site in the coupled cell system with different noise intensities $N = 20, k_d = 0.25$.

在,使得噪声诱导的信号更有效地传递. 为了比较耦合方式对信号传递的影响,取 $N = 20, D = 0.12, k_d = 0.25$,与同样条件下的单向耦合做了比较(图5). 可见单向耦合不仅能够极大地增强体系的 SNR 值,而且能使噪声诱导的信号传得更远. 以上分析表明,

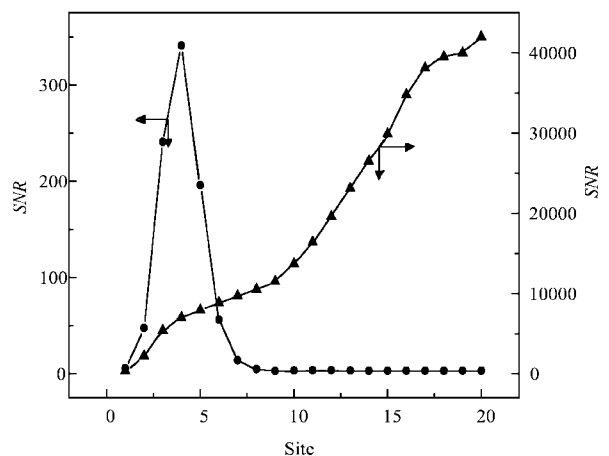


图5 双向耦合(●)和单向耦合(▲)的 SNR 值随耦合体系中各个细胞的变化

Fig.5 The SNR of the two-way coupling (●) and the oneway coupling (▲) as a function of site in the coupled cell $N = 20, D = 0.12, k_d = 0.25$.

单向耦合比双向耦合更有利于信号的传递与增强.

综上所述,耦合强度、噪声强度和耦合方式都会对耦合体系中信号的传递和增强行为有所影响.由于耦合强度和耦合方式是体系的内在特性,而噪声是外界的刺激,因此对信号传递和增强起决定作用的是耦合强度和耦合方式,但这并不意味着噪声的作用可以忽视,正是由于噪声的存在,才会产生噪声诱导的钙振荡信号.因此可以说生物细胞体系中噪声诱导的钙信号的传递和增强是噪声、耦合和非线性体系协同作用的结果.

4 结 语

近年来,噪声增强的信号传递(noise enhanced signal propagation, NESP)已经引起人们足够的重视^[20-23],NESP研究中一般都是把外部周期信号加在耦合动力学体系的第一个点上,其他各点都受到噪声的扰动.但是我们所研究的信号传递问题,并不是外界周期信号,而是噪声诱导出来的内信号的传递.我们可以观察到当体系处于Hopf分叉点附近时,噪声能够诱导出钙振荡信号,并且即使是通过一个线性耦合细胞链,信号也能有效地传递并增强.也就是说,当体系的一端受到随机的扰动,体系的另一端就会得到一个规则的信号,这很可能是代表生命的节奏,或者包含着一些特殊的生命信息.一般地,许多生命体系中的动力学过程是高度非线性的,外界噪声对生物体各个功能单元的扰动是普遍存在的,生物体所接受的来自外界的刺激也不一定是周期信号,因此,本文所讨论的噪声诱导的内信号的传递与增强对生物细胞体系中信号的传递具有实际意义.生物体很可能就是以这种方式来感受处于外界干扰环境中特定刺激物所产生的微弱刺激的.至于耦合体系中的其他因素(如尺度效应)会不会对信号传递行为产生影响以及产生怎样的影响等问题,还有待进一步深入探讨.

参 考 文 献

- [1] Sigesti D, Horsthemke W. *J. Stat. Phys.*, 1989, **54**: 1217
- [2] Horsthemke W, Lefever R. *Noise-induced Transitions*, Springer, Berlin, 1984.
- [3] Neiman A, Silchenko A, Anishchenko V, Schimansky-Geier L. *Phys. Rev. E*, 1997, **58**: 7118
- [4] Silchenko A, Kapitaniak T, Anishchenko V. *Phys. Rev. E*, 1999, **59**: 1593
- [5] Miyakawa K, Isikawa H. *Phys. Rev. E*, 2002, **65**: 056206
- [6] Hu Gang, Ditzinger T, Haken H. *Phys. Rev. Lett.*, 1993, **71**: 807
- [7] Wouter Jan Rappel, Stevev H. Stroger. *Phys. Rev. E*, 1994, **50**: 3249
- [8] Nieman A, Saparin P, Stone L. *Phys. Rev. E*, 1997, **56**: 270
- [9] Pikovsky A S, Kurths J. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, **78**: 775
- [10] Lee S G, Neiman A, Kim S. *Phys. Rev. E*, 1997, **57**: 3292
- [11] Hou Z H, Xin H W. *Phys. Rev. E*, 1999, **60**: 6329
- [12] Hou Z H, Xin H W. *J. Phys. Chem.*, 1999, **A103**: 6181
- [13] Zhong S, Xin H W. *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **321**: 309
- [14] Xin H W (辛厚文). *Chin. J. Chem. Phys.* (化学物理学报), 2000, **13**: 288
- [15] Kortluke O, Kuzovkov V N, Vou Niessen W. *Phys. Rev. E*, 2002, **66**: 036139
- [16] Yang L F, Hou Z H, Xin H W. *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**: 3591
- [17] Hou Z H, Yang L F, Xin H W. *J. Chem. Phys.*, 1999, **111**: 1592
- [18] Pikovsky A S, Kuths J. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, **78**: 775
- [19] Lee S G, Nieman A, Kim S. *Phys. Rev. E*, 1998, **57**: 3292
- [20] John F. Lindner, Sridhar Chandramouli, Adi R. Bulsara, Markus Locher, William L Ditto. *Phys. Rev. Lett.*, 1998, **81**: 5048
- [21] Ying Zhang, Gang Hu, Luca Gammaitoni. *Phys. Rev. E*, 1998, **58**: 2952
- [22] Locher M, Cigna D, Hunt E R. *Phys. Rev. Lett.*, 1998, **80**: 5212
- [23] Jung P, Cornell-Bell A, Moss F, Kadar S, Wang J, Showater K. *Chaos*, 1998, **8**: 567
- [24] Berridge M J. *Nature*, 1993, **361**: 315
- [25] Ghosh A, Greenberg M E. *Science*, 1995, **268**: 239
- [26] Meyer T, Stryer L, Annu L. *Rev. Biophys. Chem.*, 1991, **20**: 153
- [27] Igor Schreiber, Pavel Hasal, Milos Marek. *Chaos*, 1999, **9**: 43
- [28] Hou Z H, Xin H W. *J. Chem. Phys.*, 2003, **119**: 11508